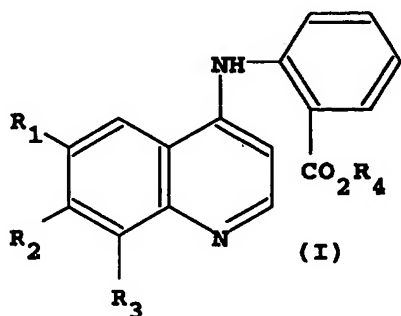


L3 ANSWER 6 OF 6 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
 AN 1997-420537 [39] WPIX Full-text
 DNC C1997-134749
 TI Agent for treating metabolic bone diseases - contains N-quinolyl-anthranilic acid derivatives.
 DC B02
 PA (KYOR) KYORIN PHARM CO LTD
 CYC 1
 PI JP 09188622 A 19970722 (199739)* 4 A61K031-47 <--
 ADT JP 09188622 A JP 1996-17126 19960105
 PRAI JP 1996-17126 19960105
 IC ICM A61K031-47
 ICA C07D215-44



AB JP 09188622 A UPAB: 19970926
 Agent for treatment of metabolic bone diseases contains N-quinolylanthranilic acid derivatives of formula (I) or their salts. R1 = H or CF3; R2 = H, halo or CF3; R3 = H, lower alkyl, halo or CF3; R4 = H, lower alkyl or 2,3-dihydroxypropyl. 2,3-dihydroxypropyl N-(8-trifluoromethyl-4-quinolyl)anthranilate is preferably used as (I).
 USE - The agent can be used for bone formation with stimulation of osteoblast.
 Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-188622

(43) 公開日 平成9年(1997)7月22日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A B J		A 6 1 K 31/47	A B J
	A D D			A D D
// C 0 7 D 215/44			C 0 7 D 215/44	

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平8-17126

(22) 出願日 平成8年(1996)1月5日

(71) 出願人 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(72) 発明者 津吹 猛

栃木県下都賀郡野木町友沼5932

(72) 発明者 高橋 雪絵

栃木県下都賀郡野木町友沼5982-1

(72) 発明者 栗野 勝也

栃木県小山市喜沢352-22

(72) 発明者 児島 英介

茨城県古河市大字中田2412-3

(72) 発明者 栗山 和彦

栃木県小山市乙女1-7-16

(74) 代理人 弁理士 箕浦 清

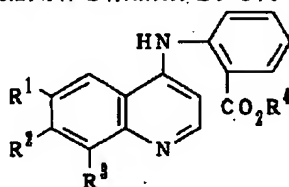
(54) 【発明の名称】 N-キノリルアントラニル酸誘導体を有効成分とする代謝性骨疾患治療剤

(57) 【要約】

【課題】 骨芽細胞による強い骨形成促進作用を有する
N-キノリルアントラニル酸誘導体を有効成分とする代

謝性骨疾患治療剤を提供する。

【解決手段】 一般式(1)

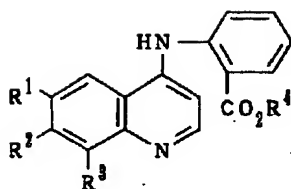


(1)

【式中 R¹ は水素、トリフルオロメチル基を示し、R² は水素、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基を示し、R³ は水素、低級アルキル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基を示し、R⁴ は水素、低級アルキル基又は2、

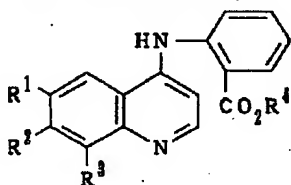
3-ジヒドロキシプロピル基を示す] で表されるN-キノリルアントラニル酸誘導体又は製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする代謝性骨疾患治療剤に関する。

【特許請求の範囲】



【式中R¹は水素、トリフルオロメチル基を示し、R²は水素、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基を示し、R³は水素、低級アルキル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基を示し、R⁴は水素、低級アルキル基又は2、3-ジヒドロキシプロピル基を示す】で表されるN-キノリルアントラニル酸誘導体又は製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする代謝性骨疾患治療剤。

【請求項2】 化合物がN-(8-トリフルオロメチル



【式中R¹は水素、トリフルオロメチル基を示し、R²は水素、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基を示し、R³は水素、低級アルキル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基を示し、R⁴は水素、低級アルキル基又は2、3-ジヒドロキシプロピル基を示す】で表されるN-キノリルアントラニル酸誘導体又は製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする代謝性骨疾患治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】正常な骨代謝は、破骨細胞による骨吸収量と骨芽細胞による骨形成量が平衡状態にあり、恒常性が維持されている。この骨吸収と骨形成のバランスに破綻が生じた場合代謝性骨疾患になると考えられている。この疾患には、骨粗鬆症、線維性骨炎（副甲状腺機能亢進症）、骨軟化症、更に全身性の骨代謝パラメーターに影響を与えるページェット病などが含まれる。特に骨粗鬆症は、老人病の一つであり、ことに閉経後の女性に多い。症状としては、腰痛等の疼痛及び骨折などがあり、特に大腿骨頸部の骨折は全身の衰弱や痴呆を起こすため重篤である。このような骨疾患の治療及び予防には、カルシウム製剤、活性型ビタミンD₃製剤、カルシトニン製剤及びエストロゲン製剤等が用いられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記の従来の治療剤の多くは、骨吸収を抑制する作用等は報告されているものの、骨形成を促進する作用を明確に示したものはない。更に投与対象が限定されたり、効果が不確実な場合もあり、十分な効果が得られていないのが現状である。以上

【請求項1】 一般式(1)

(1)

ー4-キノリル)アントラニル酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステルである請求項1記載のN-キノリルアントラニル酸誘導体及び製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする代謝性骨疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、一般式(1)

(1)

のことからも骨粗鬆症等の代謝性骨疾患における腰痛等の疼痛及び骨折の危険を減少させるためには、骨量及び骨強度を増加させることが必要であり、より効果が確実と考えられる骨芽細胞による骨形成を促進させる作用を持つ薬剤の開発が強く求められている。

【0004】また本発明化合物であるN-キノリルアントラニル酸誘導体は、抗炎症、解熱鎮痛作用を有するものが米国特許3376195(1968)、ケミカルアブストラクト、80巻、51u(1973)等に記載されており、特に請求項2に示した化合物は、フロクタフェニン(Floctafenin)の名称でルセル社より解熱鎮痛剤として開発されたものである(薬理と治療、9巻、補遺2、99(1981))。しかしながら骨芽細胞による骨形成促進作用については全く触れられていない。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、骨芽細胞の機能を促進させることによる骨形成促進作用を有する治療薬の開発を目的に鋭意研究した結果、前記一般式(1)で表されるN-キノリルアントラニル酸誘導体又は製薬学的に許容される塩が骨芽細胞による強い骨形成促進作用を示し、安全性も高くより優れた代謝性骨疾患治療薬になり得ることを見出し本発明を完成した。

【0006】本発明の前記一般式(1)で表されるN-キノリルアントラニル酸誘導体は、前記文献(米国特許3376195(1968)、ケミカルアブストラクト、80巻、51u(1973)及びシンセシス、54(1980)等)に従って製造することができる。

【0007】更に本発明の前記一般式(1)で表される

化合物は、常法に従い薬理的に許容できる塩とすることができる。かかる塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基等が挙げられる。

【0008】

【実施例】本発明を更に詳述するために以下に実施例を挙げる。なお融点は総て熱板法で測定し、未補正である。

【0009】【実施例1】

N-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)アントラニル酸

【0010】4-クロル-7-トリフルオロメチルキノリン1.13g、アントラニル酸エチル0.813g、0.5N塩酸25mlの混合物を80℃にて1.5時間加熱撹拌した。冷却後、炭酸水素ナトリウムで弱アルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出した。得られた有機層を芒硝乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製、得られた結晶をエタノール-

ヘキサンにて再結晶し、淡黄色プリズム晶として1.05gのエステル体を得た。融点99-100℃。

【0011】

元素分析値 $C_{19}H_{15}F_3N_2O_2$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値 63.33 4.20 7.77

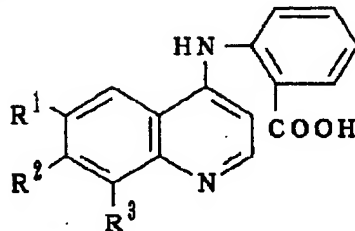
実測値 63.44 3.92 7.64

【0012】得られたエステル体 0.803g を水酸化ナトリウム 0.500g、メタノール10ml、水10mlの溶液に加え50℃にて1時間加熱撹拌した。アルコールを減圧留去した後、酢酸にてpH6とし析出結晶を濾取、乾燥した。得られた結晶をジメチルスルホキシド-水にて再結晶し、黄色粉末晶として0.622gの目的物を得た。融点300℃以上 マススペクトル: m/z 332 (M^+)

【0013】【実施例2~6】実施例1と同様にして表1に示した化合物を合成した。

【0014】

【表1】



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)	組成式	元素分析値 C H N (%)	計算値/実測値 C H N (%)
2	H	H	H	>300	$C_{16}H_{12}N_2O_2 \cdot 3/4H_2O$	$\frac{69.18}{69.16}$ $\frac{4.90}{5.21}$ $\frac{10.88}{9.89}$	
3	CF ₃	H	H	312.5-314.5	$C_{17}H_{11}F_3N_2O_2$	$\frac{61.45}{61.28}$ $\frac{3.34}{3.39}$ $\frac{8.43}{8.36}$	
4	H	H	Me	289-290	$C_{17}H_{14}N_2O_2 \cdot 2/5H_2O$	$\frac{71.51}{71.56}$ $\frac{5.22}{5.06}$ $\frac{9.81}{9.76}$	
5	H	Cl	H	298-300	$C_{16}H_{11}ClN_2O_2$	$\frac{64.33}{64.23}$ $\frac{3.71}{3.52}$ $\frac{9.38}{9.47}$	
6	H	H	CF ₃	229-241.5	$C_{17}H_{11}F_3N_2O_2$	$\frac{61.45}{61.27}$ $\frac{3.34}{3.14}$ $\frac{8.43}{8.41}$	

【0015】【実施例7】

N-(8-トリフルオロメチル-4-キノリル)アントラニル酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル

【0016】文献(シンセシス、54(1980))に従い合成を行い目的物を得た。融点 167~175℃

【0017】

元素分析値 $C_{20}H_{17}F_3N_2O_4$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値 59.11 4.22 6.89

実測値 59.26 4.16 6.92

【0018】【実験例1】骨形成促進作用

骨芽細胞の表現形質としては、アルカリホスファターゼ(ALP-ase)活性、骨基質蛋白質(コラーゲン、オステオカルシン、オステオネクチン、オステオポンチン

等)の産生、活性型ビタミンD₃ レセプター、副甲状腺ホルモンレセプター、エストロゲンレセプター、アンドロゲンレセプターの存在が挙げられる(モレキュラー・メディシン、30巻、10号、1232 (1993))。そして、ALP-ase は骨芽細胞の機能発現初期より上昇する(ジャーナル・オブ・セルラー・フィジオロジー、143巻、420 (1990))。骨芽細胞による骨形成に対するALP-ase の役割は、骨形成部局所のリン酸イオン濃度を押し上げることで及び石灰化阻害物質であるピロリン酸を分解することであるとされている(細胞工学、13巻、12号、1062 (1994))。またALP-ase とコラーゲンシートを共有結合させたものをラットの皮下に移植すると石灰化が起こることが示されている(ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション、89巻、1974 (1992))。従って、骨芽細胞のALP-ase 活性上昇を骨形成促進の評価系として使用することが可能である。そこで、本発明化合物の骨形成促進作用を骨芽細胞のALP-ase 活性上昇を指標として評価した。以下にその試験方法及

び試験結果を掲記する。

【0019】マウス骨芽細胞株を6ウエル・プレートに 5×10^4 /ウエルずつ播種し、10%牛胎児血清を含む α -MEM培地で培養した。6日後に試験化合物を添加して1%牛胎児血清を含む α -MEM培地で4日間培養した。細胞層をPBS (-) (リン酸緩衝生理食塩水)で洗浄後、1mM塩化マグネシウムを含む0.2%ノニデットP-40を加え超音波で処理することで細胞を可溶化した。これを3000rpm、4℃、10分間遠心した後、上清中のALP-ase 活性及び蛋白質量を測定した。ALP-ase 活性は、p-ニトロフェニルホスフェイトを基質として、酵素反応により37℃、30分間で遊離したp-ニトロフェノール量をOD_{410nm} の吸光度で測定することにより求めた。蛋白質量は、プロテインアッセイ(Bio-Rad社製)を用いて測定した。

【0020】ALP-ase 活性値は下式に従って計算した。

$$\text{ALP-ase 活性値 (nmol PNP/min./ng protein)} =$$

$$\frac{1 \text{ 時間当たりの p-ニトロフェノール生成量 (nmol PNP/min.)}}{\text{各ウエルの蛋白質量 (ng)}}$$

各ウエルの蛋白質量 (ng)

$$\text{ALP-ase 活性上昇率} =$$

$$\frac{(\text{化合物の ALP-ase 活性値}) - (\text{対照の ALP-ase 活性値})}{(\text{対照の ALP-ase 活性値})} \times 100 (\%)$$

【0021】実施例化合物の測定結果を表2に示した。 30 【表2】

【0022】

実施例 化合物番号	濃度 (μ M)	ALP-ase 活性上昇率 (%)
化合物 4	10	42
	50	111
化合物 5	10	55
化合物 6	10	124